

• 论 著 •

肾组织 PLA2R 抗原及其血清抗体与特发性膜性肾病预后相关性的 Meta 分析*

叶 莎¹, 王 路¹, 刘亚丽^{2△}

1. 新疆维吾尔自治区巴音郭楞蒙古自治州人民医院医学检验科, 新疆巴音郭楞 841000;

2. 中国医学科学院北京协和医院检验科, 北京 100730

摘要:目的 系统评价肾组织 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗原及其血清抗体与特发性膜性肾病(IMN)预后的相关性。方法 检索建库至 2021 年 1 月数据库中符合研究目的中英文文献,根据纳入、排除标准筛选文献,采用纽卡斯尔-渥太华量表评价文献质量。根据肾组织 PLA2R 抗原阳性及阴性、血清 PLA2R 抗体阳性及阴性分组,提取连续型变量及二分类变量资料。采用 RevMan 5.3 软件处理数据,计算临床参数的均值差/标准化均值差、缓解率/不良预后率的相对风险及 95%CI,采用 Stata 16.0 软件检测发表偏倚。结果 最终纳入 15 项研究,共有 1 292 例 IMN 患者。PLA2R 抗原及抗体阳性组基线血清清蛋白水平均低于阴性组($P<0.05$),24 h 尿蛋白水平均高于阴性组($P<0.05$)。PLA2R 抗体阳性组缓解率低于阴性组($P<0.05$);PLA2R 抗体阳性组及阴性组不良预后率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 肾组织 PLA2R 抗原及其血清抗体均与 IMN 患者的疾病严重程度相关;与 PLA2R 抗原相比,PLA2R 抗体与 IMN 疾病进展关系更密切。

关键词: M 型磷脂酶 A2 受体; 特发性膜性肾病; 预后; Meta 分析**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.013 **中图法分类号:** R692**文章编号:** 1673-4130(2022)01-0061-07**文献标志码:** A

Correlation of renal tissue PLA2R antigen and its serum antibody with the prognosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis*

YE Sha¹, WANG Lu¹, LIU Yali^{2△}

1. Department of Medical Laboratory, the People's Hospital of Bayingoleng Mongolian Autonomous Prefecture, Bayingoleng, Xinjiang 841000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the correlation between renal M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) antigen and its serum antibody and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** The Chinese and English literatures in the database from the establishment of the database to January 2021 were searched. The literatures were screened according to the inclusion and exclusion criteria. The literature quality was evaluated by Newcastle-Ottawa scale. According to the positive and negative of PLA2R antigen and the positive and negative of serum PLA2R antibody in renal tissue, the data of continuous variables and binary variables were grouped and extracted. RevMan 5.3 software was used to process the data, and the mean difference/standardized mean difference of clinical parameters, the remission rate/relative risk of poor prognosis, and 95%CI were calculated. Stata 16.0 software was used to detect publication bias. **Results** Finally, a total of 15 studies were included, with a total of 1 292 IMN patients. The baseline serum albumin levels of PLA2R antigen and antibody positive group were lower than those of the negative group ($P<0.05$), and the 24-hour urine protein level was higher than that of the negative group ($P<0.05$). The remission rate of the PLA2R antibody positive group was lower than that of the negative group ($P<0.05$). Comparison of the poor prognosis rate between PLA2R antibody positive group and PLA2R antibody negative group, the differences were of no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** The PLA2R antigen in renal tissue and

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区巴音郭楞蒙古自治州人民医院院级科研项目(BHS201907)。

作者简介: 叶莎, 女, 主管技师, 主要从事临床免疫方面的研究。△ 通信作者, E-mail: liuyali@aliyun.com。

本文引用格式: 叶莎, 王路, 刘亚丽. 肾组织 PLA2R 抗原及其血清抗体与特发性膜性肾病预后相关性的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 61-66.

its serum antibody are related to the severity of the disease in IMN patients; compared with the PLA2R antigen, the PLA2R antibody is more closely related to IMN disease progression.

Key words: M-type phospholipase A2 receptor; idiopathic membranous nephropathy; prognosis; meta-analysis

膜性肾病是指一组以肾小球基底膜增厚和免疫复合物沉积在基底膜上为特征的肾脏疾病。根据病因可分为特发性膜性肾病(IMN)和继发性膜性肾病两种(SMN)^[1]。其中,IMN 较为多见。研究表明,约 40% 的 IMN 患者最终发展为终末期肾病(ESRD)^[2]。由于缺乏可靠的生物标志物,IMN 患者对免疫抑制剂的反应难以预测,无法明确 IMN 治疗的最佳方式、用药时机和持续时间。以生物标志物为指导,以对确切发病机制的新认识为基础,个体化、合理化治疗 IMN 意义重大。2009 年 BECK 等^[3]在 70% 成年 IMN 患者血清中检测到 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体,并将其作为 IMN 的特异性标志物。另有研究结果证实,IMN 患者肾组织中 PLA2R 抗原表达明显增强,提示用于诊断 IMN 的高特异性^[4]。近年来 PLA2R 抗原及其血清抗体与 IMN 患者预后的相关性^[5-7]存在争议,并且在此之前还没有被充分探索和阐明。本研究的目的在于量化 PLA2R 抗原、抗体与 IMN 患者预后的关系,为临床早期诊治提供更有力度的参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究类型为队列研究。(2)研究对象为肾活检诊断为 IMN、年龄>18 岁的患者。(3)暴露因素为研究组血清 PLA2R 抗体阳性或肾组织 PLA2R 抗原阳性,对照组血清 PLA2R 抗体阴性或肾组织 PLA2R 抗原阴性。(4)主要终点为患者随访结束时完全缓解或部分缓解;次要终点为不良事件,如肾损伤、持续蛋白尿、ESRD、复发和死亡。排除标准:(1)SMN 患者;(2)重复发表;(3)综述、Meta 分析、会议摘要、学位论文、评论等;(4)动物试验;(5)随访时间<6 个月;(6)样本量小(<15 例);(7)信息不足。

1.2 文献检索策略 规范检索 PubMed、Embase、Web of science、Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、万方数据库。检索时间为建库至 2021 年 1 月,采用主题词和自由词联合检索的方式。英文搜索词包括“Glomerulonephritis, Membranous”[Mesh]、“Receptors, Phospholipase A2”[Mesh]、“remission”[Mesh]、“Cohort Studies”[Mesh]等;中文检索词包括“肾小球肾炎,膜性”“受体,磷脂酶 A2”“缓解”和“队列研究”等。

1.3 文献质量评价 由 2 位审稿人对文献的标题和摘要进行独立筛选,以剔除无关的文章;根据纳入和排除标准对其余文献的全文进行筛选。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入研究的文献进行质量评

价,包括研究对象的选择、组间可比性和结局事件等评价内容。满分为 9 分,得分≥6 分为高质量研究。如果 2 位审稿人意见不一致,则由第 3 位审稿人协商一致作出决定。

1.4 统计学处理 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。连续型变量采用均值差(MD)或标准化均值差(SMD)、二分类变量采用相对风险(RR)作为效应量,并计算了 95% 的置信区间(95% CI), $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。异质性检验采用 Q 检验及 I^2 检验,当纳入的研究没有显著异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$)时,采用固定效应模型进行分析;当纳入的研究存在显著异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$)时,采用随机效应模型进行分析,并采用敏感性分析等方法探讨异质性的来源。制作漏斗图并采用 Stata16.0 软件对发表偏倚进行 Egger's 检验和 Begg's 检验, $P<0.05$ 表示偏移显著。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索出文献 251 篇,包括 PubMed 98 篇、Embase 74 篇、Web of science 29 篇、Cochrane Library 6 篇、中国生物医学文献服务系统 18 篇、中国学术期刊全文数据库 11 篇、维普数据库 3 篇、万方数据库 11 篇及搜索综述中的相关参考文献 1 篇。根据纳入及排除标准,最终纳入 15 项队列研究^[8-22]进行 Meta 分析,见图 1。

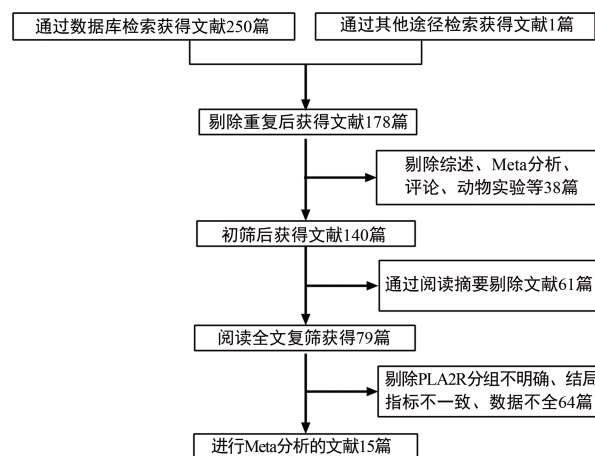


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本情况 本研究纳入的 15 项研究^[8-22]的一般情况见表 1。本研究共纳入 1 292 例受试者,包括 PLA2R 抗原阳性组(442 例)、阴性组(78 例)以及 PLA2R 抗体阳性组(554 例)、阴性组(218 例)。其中 4 项研究^[19-22]涉及 PLA2R 抗原,有 10 项研究^[8-16,18]涉及 PLA2R 抗体,有 1 项研究^[17]涉及 PLA2R 抗原、抗体。在大多数研究中,临床终点根据

改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南进行定义。其中,完全缓解(CR)定义为蛋白尿 $<0.3\text{ g}/24\text{ h}$;部分缓解(PR)定义为蛋白尿 $<3.5\text{ g}/24\text{ h}$,且下降达基线值的 50%。缓解是完全缓解和部分缓解的联合终点。

表 1 纳入研究基本情况

纳入文献	发表时间 (年)	国家	PLA2R(阳性/阴性, n/n)		标本 类型	检测 方法	阳性 标准	随访时间 (个月)	NOS 评分
			抗原	抗体					
文献[8]	2014	荷兰	—	34/14	血清	ELISA	$\geq 40\text{ U/mL}$	60.00	8
文献[9]	2011	美国	—	25/10	血清	WB	稀释至 $<1:10$ 可测	24.00	6
文献[10]	2020	突尼斯	—	54/14	血清	ELISA	$\geq 20\text{ RU/mL}$	12.00*	7
文献[11]	2019	中国	—	56/16	血清	ELISA	$\geq 20\text{ RU/mL}$	6.00	7
文献[12]	2019	意大利	—	51/22	血清	ELISA	$\geq 14\text{ RU/mL}$	24.00	7
文献[13]	2013	韩国	—	56/21	血清	WB	稀释至 $<1:100$ 可测	30.00*	8
文献[14]	2019	希腊	—	16/17	血清	ELISA	$\geq 20\text{ RU/mL}$	48.00*	8
文献[15]	2015	法国	—	81/20	血清	ELISA	$\geq 14\text{ RU/mL}$	12.00	7
文献[16]	2019	中国	—	27/16	血清	IIFT	—	12.00	7
文献[17]	2020	中国	—	81/33	血清	IIFT	1:10 及以上	12.00	7
			104/10	—	肾组织	IHC	颗粒样荧光		
文献[18]	2018	中国	—	73/35	血清	IIFT	—	12.78*	7
文献[19]	2016	中国	56/11	—	肾组织	IIFT	颗粒样荧光	>12.00	8
文献[20]	2017	中国	78/13	—	肾组织	IIFT	颗粒样荧光	15.00	7
文献[21]	2018	中国	164/28	—	肾组织	IHC	颗粒样荧光	>13.60	7
文献[22]	2016	中国	40/16	—	肾组织	IIFT	颗粒样荧光	12.00	8

注:—表示未报道; * 表示中位数; ELISA 表示酶联免疫吸附试验; IIFT 表示间接免疫荧光法; WB 表示蛋白质印迹法; IHC 表示免疫组织化学染色。

2.3 Meta 分析基线结果

2.3.1 基线血清清蛋白水平比较 有 4 项研究^[19-22]报道了 PLA2R 抗原阳性组及阴性组 IMN 患者的血清清蛋白水平,该 4 项研究间缺乏显著异质性($P=0.94, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示 PLA2R 抗原阳性患者的血清清蛋白水平低于 PLA2R 抗原阴性患者 $[MD=-2.24(95\%CI:-3.77\sim-0.70), P=0.004]$,见图 2。有 5 项研

究^[11,13-15,18]报道了 PLA2R 抗体阳性组及阴性组 IMN 患者的血清清蛋白水平,该 5 项研究间存在显著的异质性($P=0.007, I^2=72\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示 PLA2R 抗体阳性患者的血清清蛋白水平低于 PLA2R 抗体阴性患者 $[SMD=-0.88, 95\%CI(-1.33\sim-0.42), P=0.0002]$,见图 3。敏感性分析:逐项排除单个文献,均存在显著异质性。

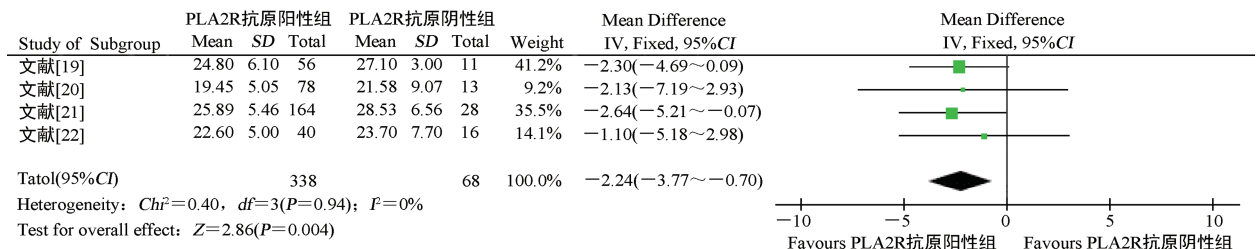


图 2 PLA2R 抗原阳性组及阴性组血清清蛋白水平比较

2.3.2 基线 24 h 尿蛋白水平比较 有 3 项研究^[19,21-22]报道了 PLA2R 抗原阳性组及阴性组 IMN 患者的 24 h 尿蛋白水平,该 3 项研究间缺乏显著异质性($P=0.30, I^2=18\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示 PLA2R 抗原阳性患者的 24 h 尿蛋

白水平高于 PLA2R 抗原阴性患者 $[SMD=0.45(95\%CI:0.16\sim0.75), P=0.003]$,见图 4。有 3 项研究^[11,16,18]报道了 PLA2R 抗体阳性组及阴性组 IMN 患者的 24 h 尿蛋白水平,该 3 项研究间缺乏显著异质性($P=0.45, I^2=0\%$),采用固定效应模型进

行 Meta 分析,结果显示 PLA2R 抗体阳性患者的 24 h 尿蛋白水平高于 PLA2R 抗体阴性患者 [$MD = 2.01$ (95% $CI: 1.59 \sim 2.43$), $P < 0.001$], 见图 5。

2.4 Meta 分析预后结果

2.4.1 缓解率比较 有 5 项研究^[17,19-22]报道了 PLA2R 抗原阳性组及阴性组 IMN 患者的缓解率,该 5 项研究间存在显著的异质性 ($P = 0.01$, $I^2 = 70\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示 $P = 0.05$, $RR = 0.85$ (95% $CI: 0.73 \sim 1.00$), PLA2R 抗原

阳性组与阴性组 IMN 患者的缓解率差异难于界定; 敏感性分析: 逐项排除单个文献, 均存在显著异质性。有 11 项研究^[8-18]报道了 PLA2R 抗体阳性组及阴性组 IMN 患者的缓解率, 该 11 项研究间缺乏显著异质性 ($P = 0.51$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示 PLA2R 抗体阳性患者的缓解率低于 PLA2R 抗体阴性患者 [$RR = 0.90$ (95% $CI: 0.82 \sim 0.98$), $P = 0.01$], 见图 6。Egger's 检验 ($P = 0.974$) 和 Begg's 检验 ($P = 0.755$), 均未检出明显发表偏倚。

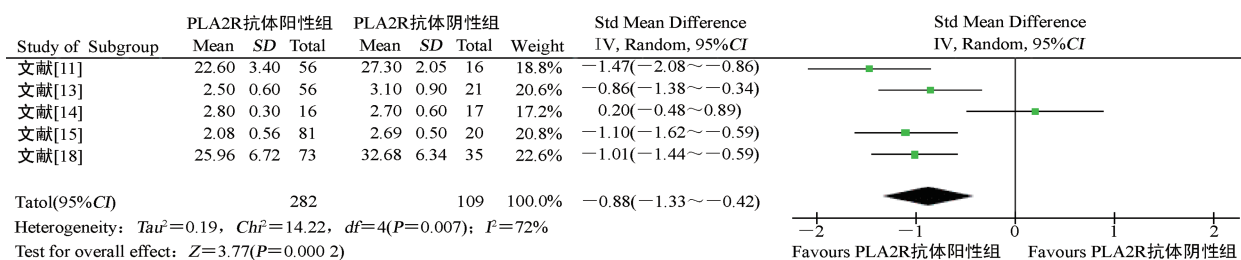


图3 PLA2R 抗体阳性组及阴性组清蛋白水平比较

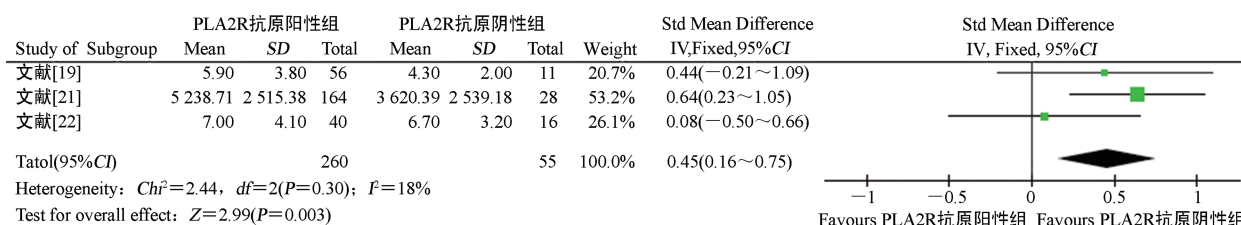


图4 PLA2R 抗原阳性组及阴性组 24 h 尿蛋白水平比较

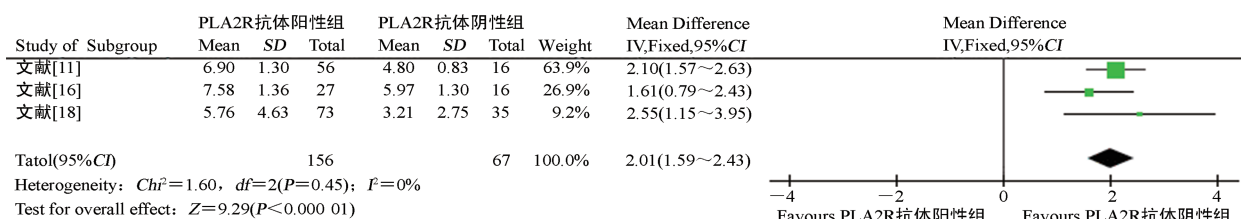


图5 PLA2R 抗体阳性组及阴性组 24 h 尿蛋白水平比较

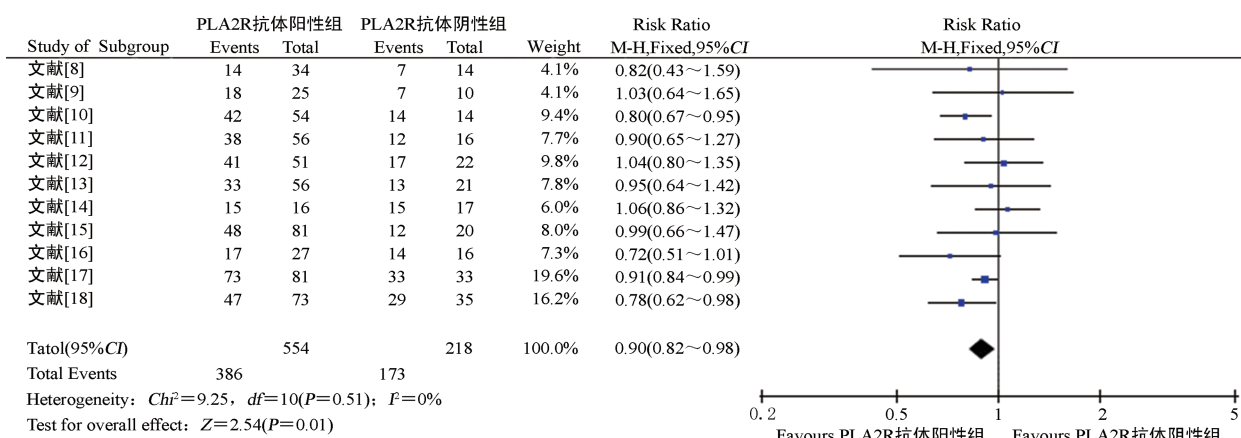


图6 PLA2R 抗体阳性组及阴性组缓解率比较

2.4.2 不良预后比较 有 9 项研究^[8-16]报道了 PLA2R 抗体阳性组及阴性组 IMN 患者的不良预后, 该 9 项研究间缺乏显著异质性 ($P = 0.94$, $I^2 = 0\%$),

采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异无统计学意义 [$RR = 1.27$ (95% $CI: 0.85 \sim 1.89$), $P = 0.24$]. Egger's 检验 ($P = 0.258$) 和 Begg's 检验

($P=0.466$),均未检出明显发表偏倚。

3 讨 论

IMN 是老年人中最常见的肾病综合征病理类型^[23],发病率呈逐年增高趋势^[24]。IMN 的临床诊断金标准为肾活检。评价患者病情及治疗效果主要依据监测 24 h 尿蛋白、血清清蛋白和血清肌酐^[25]。随着对发病机制的深入研究,大量研究证实足细胞抗原及其自身抗体与 IMN 发生、病情发展有相关性。循环中的抗 PLA2R 抗体与肾小球足细胞上的 PLA2R 抗原结合,形成原位免疫复合物并激活补体,使机体陆续产生免疫损伤、蛋白尿、肾损伤。目前专家学者一致肯定血清 PLA2R 抗体在诊断 IMN 方面的意义,对于存在肾活检禁忌证的患者有极大帮助。

本研究基线结果的 Meta 分析中显示,IMN 患者 PLA2R 抗原及抗体阳性组血清清蛋白均低于阴性组,24 h 尿蛋白水平均高于阴性组($P<0.05$)。其中血清清蛋白、24 h 尿蛋白和缓解率,是膜性肾病治疗过程中的 3 项重要指标,用于反映膜性肾病的严重程度。从本研究可以看出,PLA2R 抗原及抗体与 IMN 患者病情相关,这与目前越来越多的研究^[26-27]结果较为一致。

在预后方面,IMN 患者 PLA2R 抗体阳性组缓解率低于 PLA2R 抗体阴性组($P<0.05$),而 PLA2R 抗原阳性组与阴性组缓解率差异较难定论($P=0.05$),且存在显著异质性。PLA2R 抗体阳性组及阴性组不良预后率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。其中 PLA2R 抗体阴性的患者缓解率更高已成为共识,但郭宁等^[28]认为,IMN 患者 PLA2R 抗原表达,阴性者较阳性者具有更高临床缓解率;LIANG 等^[29]认为,PLA2R 抗体升高与 IMN 患者预后不良相关。分析本研究结果与以上文献结果不一致的原因:(1)只有 5 篇研究报道了肾组织中 PLA2R 抗原的表达数据,样本量相对较小、且全为来自中国的报道,这可能会影响结果;(2)本研究中不良事件包括肾损伤、持续蛋白尿、ESRD、复发和死亡,与 LIANG 等^[29]文献中定义的不良预后内容不完全一致;(3)可能与各文献纳入研究对象的测量方法和治疗方式等有关。有必要建立肾组织 PLA2R 抗原及其血清抗体标准化检测方法,有助于更准确地分析二者检测结果的相关性和一致性。联合评估活检标本中的 PLA2R 抗原及循环 PLA2R 抗体,在疾病早期明确诊断 PLA2R 相关/PLA2R 非相关患者,对精准、合理用药有重大意义。

众所周知,PLA2R 抗体滴度随着疾病的进展而变化。基线时 PLA2R 抗体的阳性结果,在接受免疫抑制治疗后可能转为阴性;活检时 PLA2R 抗体的阴性结果,也可能随着疾病的发展而转为阳性。越来越多的学者致力于研究 PLA2R 抗体滴度高低与疾病预后的相关性。WU 等^[30]认为,PLA2R 抗体阴性的 IMN 患者经保守治疗有较高的自发缓解率。因此,建

议在 IMN 患者诊断时检测 PLA2R 抗体,对结果阴性的患者采取延迟免疫抑制治疗;王爱春等^[31]发现,PLA2R 抗体滴度高的患者完全缓解率低、达到缓解期所需时间长、经治疗缓解后抗体滴度下降或消失,而未缓解的患者治疗前后 PLA2R 抗体滴度基本无变化。但目前基于 ELISA 检测的 PLA2R 抗体阳性临界值仍有争议,分别有学者报道将临界值由 20 RU/mL 调整为 14 RU/mL^[32]、2.0 RU/mL^[33]、2.7 RU/mL^[34]、2.28 RU/mL^[35]等;PLA2R 抗体高效价和低效价的定义阈值也不一致^[36-38]。今后,在确定 PLA2R 抗体阳性临界值及滴度高低的必须达成共识,为 PLA2R 抗体滴度动态监测应用于临床铺平道路。

本研究的局限性:(1)样本量方面,本研究没有对 PLA2R 抗原与 IMN 不良预后率的相关性进行 Meta 分析,因为纳入的文献只有一篇对其进行了描述;(2)数据统计方面,对于 $I^2>50\%$ 的研究只进行了敏感性分析、未进行亚组分析,因此无法完全评估纳入研究之间异质性的来源;(3)数据提取方面,未对 PLA2R 抗体进行动态监测,未对 PLA2R 抗体滴度高、中、低分组进行分析;(4)检测时机方面,未能按照 IMN 患者同样病理分级、分组进行数据分析。

综上所述,肾组织 PLA2R 抗原及血清 PLA2R 抗体与 IMN 患者疾病严重程度密切相关、在监测疾病活动性和指导治疗策略方面可能有潜在价值;血清 PLA2R 抗体更能反映疾病的活动性、预测治疗反应和临床结果。联合评估肾组织 PLA2R 抗原及其血清抗体,可用于监测 IMN 患者的疾病进展、疗效判断、指导临床进行个体化治疗。

参考文献

- [1] FENG Z L, WANG S X, HUANG Y L, et al. A follow-up analysis of positron emission tomography/computed tomography in detecting hidden malignancies at the time of diagnosis of membranous nephropathy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9):9645-9651.
- [2] RONCO P, DEBIEC H. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4):564-569.
- [3] BECK L H, BONEGIO R G, LAMBEAU G. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1):11-21.
- [4] 李彬,程根阳,袁文明,等.磷脂酶 A2 受体相关特发性膜性肾病研究进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2018, 41(1):1-4.
- [5] HOXHA E, THIELE I, ZAHNER G, et al. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(6):1357-1366.
- [6] SEITZ-POLSKI B, DOLLA G, PAYRÉ C, et al. Epitope

- spreading of autoantibody response to PLA2R associates with poor prognosis in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5):1517-1533.
- [7] PANG L, ZHANG M, LI H X, et al. Serum anti-PLA2R antibody and glomerular PLA2R deposition in Chinese patients with membranous nephropathy: a cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(24):e7218.
 - [8] BECH A P, HOFSTRA J M, BRENCHLEY P E, et al. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(8):1386-1392.
 - [9] BECK L H, FERVENZA F C, BECK D M, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(8):1543-1550.
 - [10] DHAOUADI T, ABDELLATIF J, TRABELSI R, et al. PLA2R antibody, PLA2R rs4664308 polymorphism and PLA2R mRNA levels in Tunisian patients with primary membranous nephritis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10):e240025.
 - [11] GUO N F, CAO Y J, DAI H Y, et al. Anti-phospholipase A2 receptor (Anti-PLA2R) antibody in diagnosis and treatment of idiopathic membranous nephropathy: a single-center observational study in China[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:9364-9368.
 - [12] NETTI G S, INFANTE B, SPADACCINO F, et al. Serum levels of BAFF and APRIL predict clinical response in anti-PLA2R-positive primary membranous nephropathy[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019:8483650.
 - [13] OH Y J, YANG S H, KIM D K, et al. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e62151.
 - [14] PROVATOPOULOU S, KALAVRIZIOTI D, STANGO M, et al. Circulating anti-phospholipase A2 receptor antibodies as a diagnostic and prognostic marker in Greek patients with idiopathic membranous nephropathy-a retrospective cohort study[J]. *Rom J Intern Med*, 2019, 57(2):141-150.
 - [15] RUGGENENTI P, DEBIEC H, RUGGIERO B, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10):2545-2558.
 - [16] TIAN C X, LI L, LIU T X, et al. Circulating antibodies against M-type phospholipase A2 receptor and thrombospondin type-1 domain-containing 7A in Chinese patients with membranous nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(8):1371-1377.
 - [17] YIN P H, WANG J X, LIANG W Y, et al. Outcomes of primary membranous nephropathy based on serum anti-phospholipase A2 receptor antibodies and glomerular phospholipase A2 receptor antigen status: a retrospective cohort study[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1):675-683.
 - [18] 褚晓鑫, 徐秀, 何晓峰, 等. 血清磷脂酶 A2 受体抗体在特发性膜性肾病缓解中的价值[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(10):752-758.
 - [19] LIU H, LUO W, GONG S, et al. Detection and clinical significance of glomerular M-type phospholipase A2 receptor in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Intern Med J*, 2016, 46(11):1318-1322.
 - [20] WANG J, XIE Q H, SUN Z X, et al. Response to immunosuppressive therapy in PLA2R-associated and non-PLA2R-associated idiopathic membranous nephropathy: a retrospective, multicenter cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):227.
 - [21] ZHANG D, ZOU J, ZHANG C, et al. Clinical and histological features of phospholipase A2 receptor-associated and thrombospondin type-I domain-containing 7A-associated idiopathic membranous nephropathy: a single center retrospective study from China[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:5076-5083.
 - [22] 王莉君, 尚明花, 诸葛一峰, 等. 特发性膜性肾病患者肾组织 PLA2R 的表达及其与免疫治疗疗效关系的初步探讨[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(1):4-8.
 - [23] CHEN A, FRANK R, VENTO S, et al. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome[J]. *BMC Nephrol*, 2007, 8:11.
 - [24] XU X, WANG G, CHEM N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of MN in China[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12):3739-3746.
 - [25] SENGUPTA U, KUMAR V, YADAV A K, et al. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells leads to transient reduction in proteinuria in treatment refractory patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14:262.
 - [26] 韩秋霞, 朱晗玉. 血清 PLA2R 抗体及 THSD7A 抗体对特发性膜性肾病的临床意义[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(8):564-568.
 - [27] 聂丽敏, 闫康, 姚杏, 等. IMN 患者血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体水平及与治疗效果的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(14):1694-1698.
 - [28] 郭宁, 王娜, 吕国庆. 特发性膜性肾病磷脂酶 A2 受体抗原表达情况与临床特征、预后的关系[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(7):1026-1029.
 - [29] LIANG Y F, WAN J X, CHEN Y P, et al. Serum anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody detected at diagnosis as a predictor for clinical remission in patients with primary membranous nephropathy: a meta-analysis[J]. *BMC Nephrology*, 2019, 20(1):360.
 - [30] WU W L, SHANG J, TAO C Y, et al. The prognostic value of phospholipase A2 receptor autoantibodies on spontaneous remission for patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(23):e11018.
 - [31] 王爱春, 沙文刚. 特发性膜性肾病与 M 型磷脂酶 A2 受体[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(1):78-79.
 - [32] DOU Y N, ZHANG L, LIU D, et al. The(下转第 72 页)

- drome scale among schizophrenia patients prior to impending relapse[J]. NPJ Schizophr, 2018, 4(1):10.
- [4] CHU C S, LI D J, CHU C L, et al. Decreased IL-1ra and NCAM-1/CD56 serum levels in unmedicated patients with schizophrenia before and after antipsychotic treatment[J]. Psychiat Invest, 2018, 15(7):727-732.
- [5] FESLER A, LIU H, JU J F. Modified miR-15a has therapeutic potential for improving treatment of advanced stage colorectal cancer through inhibition of BCL2, BMI1, YAP1 and DCLK1 [J]. Oncotarget, 2017, 9(2):2367-2383.
- [6] 吴小杨, 黄良彬, 沈沸. 腔隙性脑梗死伴脑白质病变患者血清 miR-206、BDNF 水平与认知功能受损的关系[J]. 现代医学, 2019, 47(1):4-8.
- [7] HE X W, SHI Y H, ZHAO R, et al. Plasma levels of miR-125b-5p and miR-206 in acute ischemic stroke patients after recanalization treatment; a prospective observational study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6):1654-1661.
- [8] LU W J, ZENG L L, WANG Y, et al. Blood microRNA-15a correlates with IL-6, IGF-1 and acute cerebral ischemia[J]. Curr Neurovasc Res, 2018, 15(1):63-71.
- [9] 陈如梦, 王琰, 陈剑华, 等. ICD-11 精神与行为障碍(草案)关于精神分裂症和其他原发性精神障碍诊断标准的进展[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(5):345-347.
- [10] 杨晶晶, 陈巧灵, 许俊亭, 等. 青少年期精神分裂症血清蛋白因子水平变化的研究[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(2):225-227, 230.
- [11] 蓝永乐, 李介华, 温雪仪, 等. 血清 Hcy 和 NSE 水平与首发精神分裂症患者认知功能的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18):2791-2794.
- [12] BEZDICEK O, MICHALEC J, KALIŠOVÁ L, et al. Profile of cognitive deficits in schizophrenia and factor structure of the Czech MATRICs consensus cognitive battery [J]. Schizophr Res, 2020, 218(1):85-92.
- [13] CUI L B, WEI Y B, XI Y B, et al. Connectome-based patterns of first-episode medication-naïve patients with schizophrenia [J]. Schizophr Bull, 2019, 45(6):1291-1299.
- [14] DEVANNA P, CHEN X S, HO J, et al. Next-gen sequencing identifies non-coding variation disrupting miRNA-binding sites in neurological disorders [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(5):1375-1384.
- [15] CAIRNS M. Genomic determinants of miRNA dysregulation in schizophrenia [J]. Eur Neuropsychopharm, 2019, 29(3):721-722.
- [16] 易全民, 漆琼蔚, 刘璐, 等. 血清 miR-222 和 miR-206 水平与女性阿尔茨海默病患者认知和运动功能的关系及其在诊断中的价值[J]. 临床精神医学杂志, 2019, 29(4):254-257.
- [17] LU W J, ZENG L L, WANG Y, et al. Blood microRNA-15a correlates with IL-6, IGF-1 and acute cerebral ischemia [J]. Curr Neurovasc Res, 2018, 15(1):63-71.
- [18] HAUBERG M E, HOLM-NIELSEN M H, MATTHEISEN M, et al. Schizophrenia risk variants affecting microRNA function and site-specific regulation of NT5C2 by miR-206 [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2016, 26(9):1522-1526.
- [19] LI X, WANG S W, LI X L, et al. Knockdown of long non-coding RNA TUG1 depresses apoptosis of hippocampal neurons in Alzheimer's disease by elevating microRNA-15a and repressing ROCK1 expression [J]. Inflamm Res, 2020, 69(9):897-910.

(收稿日期:2021-02-22 修回日期:2021-10-30)

(上接第 66 页)

- accuracy of the anti-phospholipase A2 receptor antibody in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy; a comparison of different cutoff values as measured by the ELISA method [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(6):845-849.
- [33] TIMMERMAN S A, DAMOISEAUX J G, HEERINGS-REWINKEL P T, et al. Evaluation of anti-PLA2R1 as measured by a novel ELISA in patients with idiopathic membranous nephropathy: a cohort study [J]. Am J Clin Pathol, 2014, 142(1):29-34.
- [34] TAMPOIA M, MIGLIUCCI F, VILLANI C, et al. Definition of a new cut-off for the anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) autoantibody immunoassay in patients affected by idiopathic membranous nephropathy [J]. J Nephrol, 2018, 31(6):899-905.
- [35] 蒋真斌, 蔡美顺, 董葆, 等. 适合中国人的抗磷脂酶 A2 受体抗体临界值的界定 [J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(5):379-384.
- [36] HOFSTRA J M, DEBIEC H, SHORT C D, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(10):1735-1743.
- [37] JULLIEN P, SEITZ POLSKI B, MAILLARD N, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predicts spontaneous remission of idiopathic membranous nephropathy [J]. Clin Kidney J, 2017, 10(2):209-214.
- [38] KIM Y G, CHOI Y W, KIM S Y, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody as prognostic indicator in idiopathic membranous nephropathy [J]. Am J Nephrol, 2015, 42(3):250-257.

(收稿日期:2021-03-15 修回日期:2021-10-26)